

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО КАЛЬЦИНОЗА КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Н.С. Чипигина^{1*}, Г.М. Урвачева², Н.А. Шостак¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана

Н.С. Чипигина^{1*}, Г.М. Урвачева², Н.А. Шостак¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Москва, 117997, ул. Островитянова, 1

²Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана (КМК) — одно из наиболее часто диагностируемых при эхокардиографическом исследовании у взрослых патологических состояний, клиническое значение которого обычно недооценивается, несмотря на существующие доказательства повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных КМК. Представлена современная оценка связи КМК с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, а также характеристика некоторых особенностей клиники и ремоделирования сердца, связанных с КМК.

Ключевые слова: кальциноз кольца митрального клапана, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, митральная регургитация, ремоделирование левого желудочка.

РФК 2011;7(4):483–486

Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification

N.S. Chipigina^{1*}, G.M. Uracheva², N.A. Shostak¹

¹Russian National Research Medical University named after NI Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

²Center of Diagnostic and Rehabilitation, Branch of "Gazprom Transgaz Moscow". Voskresenskoe pos., Leninsky district, Moscow region, 142791 Russia

Idiopathic mitral annular calcification (MAC) — pathological states that diagnosed mostly often by echocardiography in adult patients. Its clinical importance is usually underestimated, in spite of available evidences of increased risk of unfavorable cardiovascular events in patients with MAC. The current understanding of MAC relation with other cardiovascular risk factors, ischemic heart disease and other atherosclerosis related diseases are reviewed. Besides, some clinical features and cardiac remodeling associated with MAC are discussed.

Key words: mitral annular calcification, ischemic heart disease, echocardiography, mitral regurgitation, left ventricular remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):483–486

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Chipigina-Natalia56@yandex.ru

Введение

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана (КМК) часто диагностируется при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) или компьютерной томографии сердца у взрослых. Результаты Фремингемского исследования, выявившие умеренную связь КМК с комбинированным исходом, включающим инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность и не геморрагический инсульт, привлекли внимание к КМК как к вероятному фактору риска или маркеру неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Ассоциация КМК с повышенным риском смерти от сосудистых заболеваний была подтверждена и при длительном наблюдении большой когорты больных разных этнических групп в недавнем исследовании Northern Manhattan Study [2]. Однако клиническое значение КМК остается

недостаточно ясным, и обычно КМК расценивается кардиологами просто как случайная находка инструментального исследования [3].

Частота КМК у взрослых колеблется от 6,1 до 15% в популяционных исследованиях [4–6], до 35% у больных с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) [7]. КМК чаще встречается у пожилых больных, приводятся данные о выявлении КМК почти у трети людей в возрасте старше 75 лет [8–10] и почти у всех долгожителей [11]. Соответственно, наблюдается рост заболеваемости КМК на фоне старения населения. В любых возрастных группах очевидна большая вероятность возникновения КМК у женщин [1, 5, 12, 13].

Патоморфология и патогенез

По данным патоморфологических исследований, кальцинаты локализуются в фиброзной части митрального кольца, чаще всего в местах прикрепления задней створки митрального клапана, при этом возможны деформация и предсердное смещение створки, изредка в участке кальциноза возникает казеозный некроз или изъязвление [12, 13]. Размеры кальцинатов могут варьировать от микроскопических, которые рассматриваются как начальная стадия процесса [12], до массивного поражения всего клапанного кольца. Гистологически в фиброзном кольце наблюдаются очаги кальцинированных и некротических тканей, иногда возможно формирование участков хрящевой ткани и

Сведения об авторах:

Чипигина Наталья Семеновна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Урвачева Галина Михайловна — зав. поликлиническим отделением, Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва»

Шостак Надежда Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

зрелой ламеллярной кости; в окружающих тканях наблюдается пролиферация мелких сосудов и инфильтрация клетками воспаления [12, 13]. Кальцинаты могут распространяться вдоль митральной створки, вращаться в прилежащий миокард левого желудочка или выступать между стенкой желудочка и створкой клапана.

Патогенез и механизмы развития КМК изучены недостаточно. Ультроструктурные исследования ткани фиброзного кольца митрального клапана, которые показали, что кальций откладывается в интерстиции на продуктах деградации миофибробластов, позволили Aounlangsy P et al. [12] предположить ведущую роль в индукции КМК апоптоза или некроза интерстициальных клеток (как и при кальцинозе аортального клапана и меди аорты). Дегенерация интерстициальных клеток может быть связана со старением, повышенной гемодинамической нагрузкой на митральный клапан (МК) [14], локальным неспецифическим воспалением [15] и, возможно, с присутствием так называемых кальцинирующих нанобактерий [16]. КМК может осложнять первичные дегенеративные заболевания МК (болезнь Барлоу, фиброэластический дефицит, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло) [17]. Хондро- и остеогенез в кольце митрального клапана происходит с участием остеобласт-подобных клеток и нарушением нормального баланса между стимуляцией и ингибированием кальцификации и имеет много общего с механизмами формирования кальциноза сосудов при атеросклерозе [18]. Клинические и патоморфологические исследования также указывают на связь КМК с атеросклеротическим кальцинозом артерий, которая может быть обусловлена как генетической предрасположенностью пациентов к эктопической кальцификации, так и общностью факторов риска этих патологических состояний [19].

Связь КМК с атеросклерозом и факторами риска атеросклероза

Еще в исследованиях 60-90-х годов было замечено частое сочетание идиопатического КМК с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемическим инсультом и сахарным диабетом, которые относятся к факторам риска атеросклероза либо являются проявлениями атеросклероза [13, 20-22]. В настоящее время имеются многочисленные доказательства ассоциации КМК с гиперлипидемией и дислипидемией [1, 2, 23, 24]; описана достоверная связь гиперхолестеринемии и КМК с относительным риском 2,86 ($p=0,02$) [23]; связь КМК с гиперлипидемией не нашла подтверждения только в единичных исследованиях [22]. Связь КМК и АГ оценивается не столь однозначно, хотя правдоподобно предположение, что большая нагрузка на митральный клапан при АГ способствует изменению движения створок и может ускорять дегене-

ративный процесс в кольце митрального клапана, приводя к отложению кальция [25]. В крупном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [6] артериальное давление было сравнительно выше у больных с КМК, но при многофакторном регрессионном анализе с учетом возраста значимой связи КМК с АГ установлено не было. С другой стороны, Allison M.A. et al. в исследовании, целью которого было определить, существует ли независимая от традиционных факторов риска связь атеросклеротической кальцификации сосудов с КМК, констатировали, что возраст и анамнез артериальной гипертензии были единственными традиционными факторами риска, общими для атеросклероза и КМК [19]. Артериальная гипертензия имела значимую связь с развитием КМК у людей ≤ 65 лет, по данным Chu H. et al. [26], и у людей моложе 60 лет, по данным Nair S.K. et al. [22]. В отдельных исследованиях, проведенных для проверки предположения о том, что в патогенезе КМК может иметь значение воспаление, у больных с КМК наблюдался сравнительно более высокий уровень С-реактивного белка и других маркеров системного воспаления [27, 28]. В исследовании MESA наряду с такими характеристиками, как возраст и женский пол, КМК был связан с повышенным индексом массы тела ($p=0,03$) и курением в анамнезе ($p<0,008$) [6]. Многими исследованиями была доказана сильная связь КМК с сахарным диабетом [22, 23]. Получены данные, позволяющие предполагать отличие механизмов кальциноза сосудов и структур сердца у больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета [29, 30]. Ключ для понимания связи КМК и факторов сердечно-сосудистого риска дают результаты недавно опубликованного самого продолжительного из существующих, 25-летнего проспективного наблюдения в популяции Фремингемского исследования, согласно которому начало воздействия комбинации факторов риска атеросклероза в молодом и среднем возрасте ассоциировано с развитием КМК через 25-30 лет [27].

В поддержку гипотезы о том, что КМК разделяет общие факторы риска и механизмы развития атеросклероза или даже является формой атеросклероза, многими исследованиями была продемонстрирована значимая связь выраженности КМК с большей распространенностью атером аорты, частотой стеноза сонной артерии, стеноза коронарной артерии, стенозов периферических артерий [7, 31, 32, 33, 34]. Allison M.A. et al. при многофакторном анализе с учетом возраста, пола и факторов риска сердечно-сосудистой патологии нашли, что наиболее высокий риск КМК характерен для больных с кальцинозом брюшного отдела аорты [отношение шансов (ОШ) 5,1; $p=0,01$] [19]. Недавно было показано, что КМК, диагностированный при компьютерной томографии, имел независимую от других факторов риска связь с наличием (ОШ 9,36; $p=0,015$) и распространен-

ностью всех атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, распространенностью кальцинированных бляшек, а также характеристиками нестабильности бляшек [35]. Предлагается использовать полуколичественную оценку кальциноза митрального клапана или общей кальцификации сердца по данным компьютерной томографии или ЭхоКГ в качестве маркера субклинического атеросклероза и предиктора выраженности кальциноза коронарных артерий [36]. Как уже было отмечено, существуют многочисленные доказательства увеличения риска инфаркта миокарда, ИБС, а также других сердечно-сосудистых событий в прямой зависимости от выраженности КМК [1,2,26,32,35,36]. Ряд недавно опубликованных крупных проспективных исследований [2,7,19,31,37] и мета-анализ [38] подтверждают взаимосвязь КМК и атеросклероза сосудов различной локализации у людей разных этнических и возрастных групп с разными категориями риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако оценка причинно-следственных взаимоотношений КМК и атеросклероза остается неоднозначной. Атеросклероз коронарных артерий имеет такую же зависимость от возраста, как и КМК [39], и не исключено, что, разделяя некоторые другие общие факторы риска и патогенетические механизмы, КМК является маркером, не имеющим прямой причинно-следственной связи с атеросклерозом коронарных артерий [2].

Влияние КМК на риск ишемических инсультов у пожилых больных изучалось в крупных эпидемиологических исследованиях и оценивается противоречиво. Во Фремингемском исследовании у пожилых больных с КМК независимо от наличия фибрилляции предсердий (ФП) риск инсультов был повышен примерно в 2 раза [21], а в исследовании SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) после исключения из анализа больных с ФП КМК не был связан с повышением риска инсультов [40]. В проспективном исследовании Cardiovascular Health Study не наблюдалось достоверного влияния КМК на частоту инсультов у пожилых больных [41], а в исследовании The Northern Manhattan Study достоверное повышение риска инсультов было связано только с КМК толщиной более 4 мм [2]. Недавно были опубликованы данные о более частом выявлении при магнитно-резонансной томографии у пожилых больных с КМК перенесенных латентных инсультов [42]. Остается неясным, насколько влияние КМК на риск ишемических инсультов реализуется непосредственно за счет тромбообразования на кальцинатах [43], через предрасполагающие к тромбозу ушка левого предсердия (ЛП) состояния, такие как ФП [5] и увеличение ЛП [4], или происходят эмболии фрагментами кальцината [44].

Некоторые особенности клиники и структурные изменения сердца, ассоциированные с КМК

Помимо ассоциации КМК с факторами риска и проявлениями атеросклероза, клинические и эхокардио-

графические исследования позволяют выделить ряд особенностей клиники и ремоделирования сердца, характерных для пациентов с КМК. У больных КМК достоверно чаще возникают кардиомегалия, застойная сердечная недостаточность, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и фибрилляция предсердий (ФП), типичен систолический шум на верхушке сердца [1,20,45]. Часто наблюдается дисфункция МК: митральная регургитация (МР), пролапс МК [4], в редких случаях при идиопатическом КМК описываются эхокардиографические признаки стеноза левого атриовентрикулярного отверстия [46]. В ряде исследований у больных с КМК показаны увеличение размеров и дисфункция ЛП, увеличение индекса массы ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ [4,11,45,47] и в отдельных исследованиях сравнительное снижение фракции выброса [11]. В самом крупном ретроспективном исследовании 24 380 эхокардиограмм, проведенном Movahed M. et al. [4] для оценки связи КМК с другими патологическими изменениями эхокардиографических параметров, было показано, что КМК независимо связан с такими структурными изменениями сердца, как увеличение ЛП [относительный риск (ОР) 1,3], гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (ОР 1,9), митральная регургитация (ОР 2,0), трикуспидальная регургитация (ОР 3,8) и аортальный стеноз (ОР 1,4). Эти авторы предположили, что утолщение и ригидность митрального кольца при кальцификации может вызывать МР, влияя на закрытие митральных створок [4], хотя не исключается и обратная зависимость: повышение механической нагрузки на кольцо МК при МР может способствовать дегенеративным изменениям и развитию кальциноза. КМК часто сочетается с кальцинозом и дисфункцией аортального клапана, что может отражать предрасположенность больных к генерализованному отложению кальция в сердце, сосудах и внесердечных тканях больных; а с другой стороны, указывать на участие повышенной нагрузки на митральный и аортальный клапаны, например при артериальной гипертензии в патогенезе КМК [4,26]. Причины и клиническое значение гипертрофии ЛЖ, характерной для больных идиопатическим КМК [4,25] не уточнены, а влияние на индекс массы миокарда таких факторов риска гипертрофии ЛЖ, как МР, уровень артериального давления, продолжительность анамнеза артериальной гипертензии, сахарный диабет, пол, возраст и индекс массы тела [49] изучено не достаточно. В этой связи обращает внимание повышенная частота КМК у пожилых больных гипертрофической кардиомиопатией [48].

В редких случаях при КМК на поверхности кальцинатов возможно образование небактериального тромбоза эндокардита или присоединение инфекционного эндокардита [50,51].

Заключение

Вероятность развития идиопатического кальциноза кольца митрального клапана увеличивается с возрастом. У больных с КМК достоверно чаще выявляются МР, увеличение размеров ЛП, кальциноз и кальцинирующий стеноз аортального клапана, а также гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка. К клиническим особенностям, связанным с КМК, относятся систолический шум на верхушке сердца, более частое нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также повышение риска кардиогенных эмболий (особенно в случаях с присоединени-

ем ФП или инфекционного эндокардита). КМК чаще наблюдается у больных с гиперлипидемией, умеренно выраженной или тяжелой артериальной гипертензией, выраженным атеросклерозом периферических артерий и ИБС, но, по-видимому, не имеет непосредственной причинно-следственной связи с этими заболеваниями. КМК является маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и, вероятно, может способствовать дальнейшему ухудшению функции сердца у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этиология и патогенез КМК, а также тактика ведения больных с КМК изучены недостаточно.

Литература

1. Fox C.S., Vasan R.S., Parise H. et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-6.
2. Kohsaka S., Jin Z., Rundek T. et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community. The Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(5):617-23.
3. Gorokhova S.G., Arakelians A.A. Calcification of the heart valves — a chance finding or serious diagnosis? *Ter Arkh* 2005;77(4):87-90. Russian (Горохова С.Г., Аракелянц А.А. Кальциноз клапанов сердца — случайная находка или серьезный диагноз. *Тер архив* 2005;4:87-90).
4. Movahed M., Saito Y., Ahmadi-Kashani M., Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:14.
5. Fox C.S., Parise H., Vasan R.S. et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291-294.
6. Kanjanathai S., Nasir K., Katz R. et al. Relationship of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213(2):558-62.
7. Atar S., Jeon D.S., Luo H., Siegel R.J. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161-164.
8. Koster N.K., Reddy Y.M., Schima S.M., Almeida N.J. Gender-specific echocardiographic findings in nonagenarians with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2010;105(2):273-6.
9. Sugiura M., Uchiyama S., Kuwako K. et al. A clinicopathological study on mitral ring calcification. *Jpn Heart J* 1977;18:154-63.
10. Zhang Y., Safar M.E., Iaria P. et al. Cardiac and arterial calcifications and all-cause mortality in the elderly: the PROTEGER Study. *Atherosclerosis* 2010;213(2):622-6.
11. Ki Woo Seo, Eun Young Kim, Jeong Eun Kim et al. The Impact of Mitral Annular Calcification on Left Ventricular Function in Nonagenarians. *Korean Circ J* 2010; 40(6): 260–265.
12. Arounlangsy P., Sawabe M., Izumiyama N., Koike M. Histopathogenesis of Early-stage Mitral Annular Calcification. *J Med Dent Sci* 2004; 51:35-44.
13. Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J Clin Path* 1970; 23:354-36.
14. Sell S., Scully R.E. Aging changes in aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies, with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol* 1965;46:345-65.
15. Sherif H.M. Calcification of left-sided valvular structures: evidence of a pro-inflammatory milieu. *J Heart Valve Dis* 2009;18(1):52-60.
16. Candemir B., Ertas F.S., Kaya C.T. et al. Association between antibodies against calcifying nanoparticles and mitral annular calcification. *J Heart Valve Dis* 2010;19(6):745-52.
17. Boudoulas H., Wooley C.F. eds. Mitral valve: floppy mitral valve, mitral valve prolapse, mitral valve regurgitation. 2nd rev.ed. New York: Futura Publishing company; 2000.
18. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99(10):1044-59.
19. Allison M.A., Cheung P., Criqui M.H. et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 861–866.
20. Balyabin A.A. Disorders of the atrioventricular conduction in the calcification of mitral valve ring. *Trudy instituta LenGIDUV im. S.M.Kirova* 1986;38-41. Russian (Бальябин А.А. Нарушения атриовентрикулярной проводимости при кальцинозе кольца митрального клапана. *Труды института ЛенГИДУВ им. С.М.Кирова* 1986;38-41).
21. Benjamin E.J., Plehn J.F., D'Agostino R.B. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-9.
22. Nair C.K., Sudhakaran C., Aronow W.S. et al. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1984;54(10):1286-7.
23. Boon A., Cheriex E., Lodder J., Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472–474.
24. Asselbergs F.W., Mozaffarian D., Katz R. et al. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 834–840.
25. Fulkerson P.K., Beaver B.M., Auseon J.C., Graber H.L. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations and therapy. *Am J Med* 1979; 66(6):967-977.
26. Chu H., Chen J., Guo R. The association between cardiac calcification and coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2009;64(4):531-5.
27. Thanassoulis G., Massaro J.M., Cury R. et al. Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium. *J AM Coll Cardiol* 2010;55(22):2491-8.
28. Fox C.S., Guo C.Y., Larson M.G. et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1502-5.
29. Burke A.P., Kolodgie F.D., Virmani R. Fetiun-A, valve calcification, and diabetes: what do we understand? *Circulation* 2007;115(19):2464-7.
30. Ix J.H., Chertow G.M., Shlipak M.G. et al. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115(19):2533-9.
31. Adler Y., Levinger U., Koren A. et al. Association between mitral annulus calcification and peripheral arterial atherosclerotic disease. *Angiology* 2000;51(8):639-46.
32. Adler Y., Fink N., Spector D. et al. Mitral annulus calcification — a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001;155(1):1-8.
33. Adler Y., Koren A., Fink N. et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29:1833-1837.
34. Kannan H., Aronow W.S., Chilappa K. et al. Comparison of prevalence of >70% diameter narrowing of one or more major coronary arteries in patients with versus without mitral annular calcium and clinically suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;101(4):467-70.
35. Utsunomiya H., Yamamoto H., Kunita E. et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;213(1):166-72.
36. Pressman G.S., Crudo V., Parameswaran-Chandrika A. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *Int J Cardiol* 2011;146(2):202-6.
37. Kizer J.R., Wiebers D.O., Whisnant J.P. et al. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* 2005;36(12):2533-7.
38. Rennenberg R., Kessels A., Schurgers L. et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 185–197.
39. Bischof T., Schneider J. Degenerative calcification of mitral and aortic valves. *Schweiz Rundsch Med* 1992;81(19):626-31.
40. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:6–12.
41. Gardin J.M., McClelland R., Kitzman D. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1051–1057.
42. Rodriguez C.J., Bartz T.M., Longstreth W.T. et al. Association of Annular Calcification and Aortic Valve Sclerosis With Brain Findings on Magnetic Resonance Imaging in Community Dwelling Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2172-2180.
43. Stein J.H., Soble J.S. Thrombus associated with mitral valve calcification. A possible mechanism for embolic stroke. *Stroke* 1995;26(9):1697-9.
44. Mouton P., Biousse V., Crassard I. et al. Ischemic stroke due to calcific emboli from mitral valve annulus calcification. *Stroke* 1997;28(11):2325-6.
45. Mellino M., Salcedo E.E., Lever H.M. et al. Echographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103(2):222-5.
46. Muddassir S.M., Pressman G.N. Mitral annular calcification as a cause of mitral valve gradients. *Int J Cardiol* 2007;123(1):58-62.
47. Ariyaratne V., Apiyasawat S., Barac L., Spodick D.H. Is the presence of mitral annular calcification associated with poor left atrial function? *Echocardiography* 2009;26(8):877-84.
48. Aslam F., Haque A., Foody J., Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(4):240-5.
49. Foppa M., Duncan B.B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3:17.
50. Vistarini N., d'Alessandro C., Aubert S. et al. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007;16(6):611-6.
51. Eicher J.C., De Nadai L., Soto F.X. et al. Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis* 2004;13(2):217-27.

Поступила 24.08.2011
Принята в печать 25.08.2011